

Клигуненко О.М.¹, Яровенко В.В.²

ВПЛИВ УЛЬТРАФІЛЬТРАЦІЇ КРОВІ НА МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ НА ТЛІ ПРОВЕДЕННЯ ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ ПІД ЧАС КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ОПЕРАЦІЙ

¹ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України";
²КЗ "Дніпропетровський обласний клінічний центр кардіології та
кардіохірургії" ДОР

Мета – оцінити вплив ультрафільтрації крові під час проведення штучного кровообігу при первинному заповненні контуру АШК розчином гідроксиетилкрохмалю 130/0,4 на маркери системної запальної відповіді у дорослих пацієнтів. **Матеріал та методи:** у дослідження включено 56 хворих з кардіальною патологією, яким проводили операції на серці в умовах штучного кровообігу (ШК). Пацієнти були розподілені на дві групи. В обох групах для підтримки онкотичного тиску крові у контурі апарату штучного кровообігу (АШК) використовували первинне заповнення його розчином 6% гідроксиетилкрохмалю 130/0,4. Хворим другої групи у фазу зігрівання перед закінченням ШК додатково виконували ультрафільтрацію. **Результати:** встановлено, що ультрафільтрація сприяє підвищенню видалення з циркуляції прозапальних цитокінів та забезпечує зростання протизапального ІЛ 10, це зменшує кількість ускладнень та тривалість лікування.

Ключові слова: штучний кровообіг, системна запальна відповідь, цитокіни, гідроксиетилкрохмаль 130/0,4, ультрафільтрація.

Доведено, що кардіохірургічні операції викликають розвиток каскаду патофізіологічних змін у організмі людини, які проявляються синдромом системної запальної відповіді (ССЗВ) [1, 2, 8]. Штучний кровообіг посилює прояви ССЗВ, які вже були попередньо активовані основним захворюванням та хірургічним втручанням. Контакт крові з чужорідною поверхнею екстракорпорального контуру викликає конфірмаційні зміни плазмових білків системи компліменту, під впливом яких відбувається збудження клітин крові – нейтрофілів, моноцитів та тромбоцитів [8]. Активовані клітини продукують та вивільняють у позаклітинний простір широкий спектр вазоактивних та цитотоксичних речовин [1], циркуляція яких опосередковує прояви ССЗВ.

Не менш важливим фактором, що бере участь в активації запальної відповіді є

гостра гемодилуція, яка пов'язана з потраплянням розчинів для первинного заповнення апарату ШК до системи циркуляції [3, 6, 7]. Гемодилуція необхідна при проведенні ШК та має ряд таких позитивних ефектів, як зниження в'язкості крові, поліпшення мікроциркуляції та венозного повернення [3]. Водночас, при тривалому ШК, вона сприяє накопиченню рідини в інтерстиціальному просторі та набряку паренхіматозних органів [3, 7]. Активація процесів перекисного окислення ліпідів призводить до інтенсивного синтезу цитокінів [1], що також підвищує проникність біомембран та активує розвиток ССЗВ. Саме тому в останні роки для профілактики ССЗВ у дитячій кардіохірургічній практиці важлива роль відводиться використанню ультрафільтрації (УФ) крові під час перфузії. За даними літератури відомо, що УФ дозволяє видалити "зайву" рідину із інтерстиціального сектору, змен-

шити набряк паренхіматозних органів, поліпшити гемодинаміку та видалити прозапальні цитокіни із циркуляції [5, 9]. Але у дорослих пацієнтів вплив УФ на показники гомеостазу вивчено недостатньо.

МЕТА

Оцінити вплив ультрафільтрації крові на тлі проведення штучного кровообігу при кардіохірургічних операціях з первинним заповненням контуру АШК розчином гідроксиетилкрохмалю 130/0,4 на маркери системної запальної відповіді у дорослих пацієнтів.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

У дослідження, яке проводилося за відкритим дизайном, було включено 56 хворих з патологією клапанів серця, які знаходилися на лікуванні у відділеннях КЗ "ДОКЦКК" ДОР. Обстежені статистично значимо не відрізнялися за віком, вихідним

клінічним статусом, обсягом хірургічного втручання, тривалістю ШК та часом перетиску аорти (табл. 1).

Всі пацієнти були оперовані в умовах ШК та однакового анестезіологічного забезпечення. ШК здійснювали апаратом Terumo Advanced Perfusion System 1 (Sarns Terumo, США) в непультуючому режимі з об'ємною швидкістю перфузії 2,4 л/хв/м² у режимі помірної (30°C) гіпотермії. Використовували оксигенатор для дорослих SKIPPER з біосумісним покриттям Agile (Eurosets, Італія). Розчин для первинного заповнення апарату ШК складався із збалансованого кристалоїду (7,6 ± 1,2 мл/кг), манітолу (2,5 ± 1,07 мл/кг) та колоїдного розчину (6% гідроксиетилкрохмалю 130/0,4) для підтримки онкотичного тиску. Після рандомізації за методом "закритих конвертів" в залежності від проведення УФ під час ШК хворі були розподілені на дві групи. До першої групи (n=35) увійшли пацієнти, яким

Таблиця 1. Основні характеристики обстежених пацієнтів

Показник	1 група (n=35)	2 група (n=21)	p value
Стать, чол./жін.	18/17	42536	p=0,15
Вік хворих, роки	56,05±7,05	54,9±6,7	p=0,35
Вага, кг	80±9,4	78,8±7,92	p=0,16
Зріст, см	170,7±6,13	173,05±5,11	p=0,98
ФВ лівого шлуночку, %	65,5±9,2	63,1±9,1	p=0,48
Серцева недостатність по NYHA			p=0,93
- II функціональний клас	7 (20%)	4 (19%)	
- III функціональний клас	28 (80%)	17 (81%)	
EuroSCORE, бал	2,72±1,64	2,7±1,45	p=0,80
Тип операції			p=0,46
Протезування клапанів серця	32 (91,4%)	20 (95,2%)	
Протезування клапанів серця + АКШ	3 (8,6%)	1 (4,8%)	
Тривалість операції, хв.	267,5±25,7	260±30,7	p=0,33
Тривалість штучного кровообігу, хв.	117,2±12,8	119,9±13,1	p=0,40
Тривалість перетиску аорти, хв.	88±14,7	91,3±9,8	p=0,22

УФ не проводилася. До другої групи (n=21) увійшли хворі, яким у фазу зігрівання перед закінченням ШК виконували звичайну УФ за допомогою встановленого в екстракорпоральний контур гемоконцентратора DHF 0,6 (Sorin Groop, Італія) з загальною площею мембрани 0,6 м². УФ починали з включення доступу крові до гемофільтру з артеріальної магістралі перфузійного контуру під тиском, створюваним основним насосом. Тільки після цього подавали вакуум до зовнішньої сторони мембрани. Вихід з ультрафільтру був приєднаний до венозного резервуару. УФ проводили до тих пір, поки об'єм видаленої рідини перевищував 30 мл/кг.

На автоматичному гематологічному аналізаторі Swelab Alfa Basic (Boule Medical AB, Швеція) виконували кількісний підрахунок клітин крові. ЛП розраховували за формулою Кальф-Каліфа. Рівень цитокінів (IL-1α, IL-6, TNF-α, IL-10) у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу на аналізаторі Humagader (HUMAN, Німеччина) з використанням наборів реагентів фірми "Diaclone" (Франція). Точки контролю: 1 етап – до операції; 2 етап – після закінчення ШК або проведення УФ (плаваюча точка); 3 етап – 24 години після операції.

Для визначення регіональної норми було обстежено 15 добровольців без важких хронічних захворювань (8 чоловіків та 7 жінок). Середній вік склав 54,2 ± 4,3 роки. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програмного пакета Statistica 6.0 з врахуванням критеріїв Шапіро Уїлка, Вілкоксона, Манна-Уїтні, Пірсона. Статистично значущими вважали відмінності при p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ

ОБГОВОРЕННЯ

Під час порівняльного аналізу вихідних даних з показниками здорових осіб ми виявили наступні достовірні зміни (табл.2): кількість лейкоцитів у крові перевищувала на

19,8% (p<0,001), рівень IL-6 був більше на 64,2% (p<0,001), концентрація TNF-α – на 61,5% (p<0,001), а вміст IL-10 збільшився на 58,4% (p<0,001) від норми. Таким чином, у обстежених пацієнтів з захворюваннями клапанів серця до операції відбувалось підвищення кількості лейкоцитів та рівнів цитокінів (IL-6, TNF-α та IL-10), що, ймовірно, пов'язано з активацією запалення внаслідок наявності хронічної серцевої недостатності[4].

Початкова кількість лейкоцитів та гранулоцитів у крові пацієнтів була подібною у групах. Після ШК відбувалося значуще збільшення кількості лейкоцитів у хворих обох груп при порівнянні з передопераційною. Так, кількість лейкоцитів підвищувалась у 2,4 рази (p<0,01) у пацієнтів з традиційним ШК та у 2,1 раз (p<0,01) у хворих з УФ. На 1 добу після операції кількість лейкоцитів знизилася при порівнянні з попереднім етапом на 12% (p<0,05) в контрольній групі та на 20,7% (p<0,01) у пацієнтів з УФ. Водночас, середня кількість лейкоцитів на даному етапі у хворих з УФ була достовірно нижче. Динаміка змін гранулоцитів мала подібний характер. Так, після ШК кількість гранулоцитів збільшувалась від вихідної у 3,5 рази (p<0,01) у контрольній групі та у 3,2 рази (p<0,01) у пацієнтів з УФ. На першу добу після операції у хворих з традиційним ШК спостерігалась недостовірна тенденція до підвищення рівня гранулоцитів на 8,5%. У пацієнтів, яким здійснювали УФ вміст гранулоцитів у крові не змінився від попереднього етапу та був на 23% (p<0,01) нижчим ніж у хворих контрольної групи. Це підтверджувалося динамікою змін ЛП, рівень якого на першу добу після операції був достовірно нижчим на 38,7% (p<0,01) у хворих з використанням УФ.

Вихідна концентрація IL-6 була підвищена в обох групах відповідно 2,08 ± 0,6пг/мл та 2,64 ± 0,82пг/мл (при нормі для здорових 1,4 ± 0,28 пг/мл). Після ШК у пацієнтів обох груп відбулося збільшення вмісту IL-6 у сироватці крові. Рівень IL-6

підвищився проти вихідного у 40 разів ($p < 0,01$) у хворих I групи та у 16,5 разів ($p < 0,01$) - у хворих II групи. На даному етапі зареєстрована достовірно нижча концентрація IL-6 у пацієнтів, яким здійснювали УФ. На 1 добу після операції відбулося недостовірне зниження рівня IL-6 проти попереднього етапу, проте він перевищував вихідний у 34 рази ($p < 0,01$) у пацієнтів I групи та у 15,6 раз ($p < 0,01$) у хворих II групи. Разом з тим, концентрація IL-6 була нижчою на 73% ($p < 0,01$) у пацієнтів, яким здійснювали УФ.

Динаміка змін рівня IL 10 мала подібний характер (таб. 2). На першому етапі дослідження спостерігався його підвищений вміст у хворих I та II груп (відповідно, $7,48 \pm 1,5$ пг/мл та $5,66 \pm 2,02$ пг/мл, при нормі $4,6 \pm 0,67$ пг/мл). Після ШК відбулося збільшення концентрації IL 10 у пацієнтів I групи в 17

разів ($p < 0,01$), II групи – понад 54 рази ($p < 0,01$) проти вихідної. Водночас, у хворих, яким здійснювали УФ, рівень IL 10 – у 2,4 рази ($p < 0,01$) перевищував його у пацієнтів з традиційним ШК. На 1 добу після операції ми не виявили міжгрупових відмінностей у рівні даного цитокіну. Концентрація IL 10 у порівнянні з попереднім етапом стрімко знизилася у пацієнтів I групи в 13 разів ($p < 0,01$) та II групи в понад 26,4 рази ($p < 0,01$) і при цьому достовірно не відрізнялася від вихідного рівня в обох групах.

За індексом IL 6/IL 10 до операції можна було говорити про баланс цих цитокінів. На 2 етапі у пацієнтів I групи відбувалося зміщення індексу у бік "прозапальних" цитокінів (індекс підвищувався з $0,27 \pm 0,1$ од. до $0,66 \pm 0,3$ од.). У пацієнтів з УФ домінував протизапальний IL 10, що підтверджувалося

Таблиця 2. Динаміка змін кількості лейкоцитів та рівня цитокінів крові на етапах дослідження

Показник	Норма	Група	Етапи дослідження		
			1	2	3
Лейкоцити, $\cdot 10^9 \text{ л}^{-12}$	$5,5 \pm 1,06$	I	$6,7 \pm 1,68$	$16,1 \pm 3,8$	$14,3 \pm 2,81$
		II	$6,7 \pm 1,5$	$14,5 \pm 3,2$	$11,45 \pm 2,4^{\#}$
Гранулоцити, $\cdot 10^9 \text{ л}^{-1}$	$3,64 \pm 0,69$	I	$3,05 \pm 1,47$	$10,6 \pm 4,3$	$11,54 \pm 2,4$
		II	$2,7 \pm 1,06$	$8,8 \pm 4,1$	$8,9 \pm 2,1^{\#}$
IL 1 α , пг/мл	$18,1 \pm 2,75$	I	$17,5 \pm 2,94$	$22,1 \pm 1,86$	$21,6 \pm 3,3$
		II	$18,3 \pm 2,14$	$23,14 \pm 1,8$	$22,14 \pm 2,3$
IL 6, пг/мл	$1,4 \pm 0,28$	I	$2,08 \pm 0,67$	$83,65 \pm 29,5$	$71,4 \pm 26,1$
		II	$2,64 \pm 0,82$	$43,46 \pm 16^{\#}$	$41,3 \pm 16,3^{\#}$
TNF α , пг/мл	$7,8 \pm 3,4$	I	$12,1 \pm 1,97$	$9,67 \pm 1,84$	$8,2 \pm 1,6$
		II	$12,37 \pm 2$	$8,72 \pm 1,55$	$8,19 \pm 0,6$
IL 10, пг/мл	$4,6 \pm 0,67$	I	$7,48 \pm 1,5$	$127,6 \pm 35,8$	$9,76 \pm 4,35$
		II	$5,66 \pm 2,02$	$307,8 \pm 69^{\#}$	$11,13 \pm 5,73$
IL 6/ IL 10, од	$0,31 \pm 0,07$	I	$0,27 \pm 0,1$	$0,66 \pm 0,3$	$8,27 \pm 4,1$
		II	$0,35 \pm 0,1$	$0,16 \pm 0,06^{\#}$	$3,82 \pm 1,7^{\#}$
ЛПІ, од.	$0,71 \pm 0,18$	I	$0,88 \pm 0,4$	-	$3,59 \pm 1,5$
		II	$0,73 \pm 0,3$	-	$2,2 \pm 0,9^*$

Примітки: * - відмінність від даних I групи за критерієм Манна-Уїтні $p < 0,05$; # - відмінність від даних I групи за критерієм Манна-Уїтні $p < 0,01$.

зменшенням співвідношення з $0,35 \pm 0,1$ од. до $0,16 \pm 0,06$ од. На 3 етапі спостереження співвідношення IL 6/IL 10 у хворих обох груп підтверджувало переважання "прозапальної" активності. У пацієнтів I групи індекс підвищувався у 30,6 разів ($p < 0,01$) проти вихідного. У пацієнтів 2 групи індекс перевищував вихідний в 11 разів, ($p < 0,01$). Таким чином, під впливом УФ індекс запальної активності зменшувався більше ніж у 2 рази ($p < 0,01$).

Вихідна концентрація IL 1 α значимо не відрізнялася від показників норми (табл. 2). Після ШК відбулося достовірне підвищення рівня IL 1 α на $26 \pm 1\%$ ($p < 0,01$) у пацієнтів обох груп. На першу добу після операції зберігався високий вміст цитокіну у хворих обох груп при порівнянні з вихідним рівнем (відповідно, на 23,4% ($p < 0,05$), та на 21%, ($p < 0,05$). Разом з тим, статистично значущих відмінностей між групами на протязі усього дослідження виявлено не було.

Початковий рівень TNF α у пацієнтів I та II груп був підвищений ($12,1 \pm 1,97$ та $12,37 \pm 2$ пг/мл, відповідно, при нормі для здорових $7,8 \pm 3,4$ пг/мл). Після ШК відбувалося його достовірне зменшення у хворих I та II груп (відповідно, на 20%, ($p < 0,05$) та на 29%, ($p < 0,05$) від вихідного. На 1 добу після операції рівень TNF α був у пацієнтів обох груп без достовірних міжгрупових відмінностей.

Використання ультрафільтрації позитивно впливало на перебіг раннього післяопераційного періоду (табл.3). Ми виявили, що після УФ ступінь тяжкості пацієнтів за шкалою SOFA на 1 добу після операції була меншою на 36% ($p < 0,01$). Інотропну терапію отримували 19 (54%) хворих I групи та 4 (19%) II групи. У пацієнтів, яким проводили УФ, також було зафіксовано скорочення тривалості ШВЛ на 30,2% ($p < 0,01$), зменшення часу перебування пацієнтів у ВАІТ на 20,8% ($p < 0,01$), середньої тривалості перебування у відділенні кардіохірургії після операції на 39,5% ($p < 0,01$).

ВИСНОВКИ

1. Застосування ультрафільтрації під час проведення ШК сприяє видаленню з циркуляції великої кількості прозапальних цитокінів (IL-6 та TNF- α) та підвищенню протизапального IL-10.
2. Ультрафільтрація поліпшує перебіг післяопераційного періоду у вигляді зменшення необхідності використання інотропної терапії на 35%, скорочення тривалості ШВЛ на 30,2%, зменшення часу перебування пацієнтів у ВАІТ на 20,8%, середньої тривалості перебування після операції у відділенні кардіохірургії на 39,5%.
3. Позитивний вплив ультрафільтрації на маркери запалення та покращення

Таблиця 3. Особливості післяопераційного періоду

Показник	I група (n=35)	II група (n=21)
Шкала SOFA після операції, бал	2,9 \pm 1,76	1,85 \pm 1,15 [#]
Інотропна терапія, кількість хворих	19 (54%)	4 (19%)**
Тривалість штучної вентиляції легень після операції, хв.	603,5 \pm 172,3	463,1 \pm 100,5 [#]
Середня тривалість перебування у ВІТ	5,88 \pm 1,5	4,8 \pm 1,1 [#]
Середня тривалість перебування після операції у кардіохірургічному відділенні	8,96 \pm 3,16	6,42 \pm 2,6*

Примітки: * - відмінності від даних I групи за критерієм Манна – Уїтні $p < 0,05$; # - відмінності від даних I групи за критерієм Манна-Уїтні $p < 0,01$, ** - відмінності від даних I групи за критерієм χ^2 Пірсона $p < 0,01$

перебігу післяопераційного періоду у дорослих пацієнтів після протезування клапанів серця дозволяє рекомендувати застосування УФ під час ШК.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Hall R. (2013) Identification of Inflammatory Mediators and Their Modulation by Strategies for the Management of the Systemic Inflammatory Response During Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*; 27(5): 983-1033.
- Landis C. (2007) Why the inflammatory response is important to the cardiac surgical patient. *J Extra Corpor Technol*; 39(4): 281 – 284.
- Murphy G.S., Hessel E.A., Groom R.C. (2009) Optimal Perfusion During Cardiopulmonary Bypass: An Evidence-Based Approach. *Anesth Analg*; 108: 1394 – 417
- Oikonomou E., Tousoulis D., Siasos G., Zaromitidou M., Papavassiliou A.G., Stefanadis Ch. (2011) The Role of Inflammation in Heart Failure: New Therapeutic Approaches. *Hellenic J Cardiol*; 52: 30-40
- Papadopoulos N, Bakhtiary F, Grъn V, Weber CF, Strasser C, Moritz A. (2013) The effect of normovolemic modified ultrafiltration on inflammatory mediators, endotoxins, terminal complement complexes and clinical outcome in high-risk cardiac surgery patients. *Perfusion*; 28: 306–314.
- Ranucci M., Biagioli B., Scollotta S., Grillone G., Cazzaniga A., Cattabrigal, Isgr? G., Giomarelli P. (2006) Lowest Hematocrit on Cardiopulmonary Bypass Impairs the Outcome in Coronary Surgery. *Am Heart Inst J*; 33(3): 300-305.
- Taketani T., Motomura N., Toyokawa S., Kotsuka Y., Takamoto S. (2005) Beneficial effect of acute normovolemic hemodilution in cardiovascular surgery. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.*; 53(1): 16-21.
- Warren O.J., Smith A.J., Alexiou C. et al., (2009) The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1- mechanisms of pathogenesis. // *J. of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*; 23(2): 223-231.
- Ziyaeifard M.; Alizadehas A.; Massoumi G. (2014) Modified Ultrafiltration During Cardiopulmonary Bypass and Postoperative Course of Pediatric Cardiac Surgery *Res Cardiovasc Med.*; 3(2): e17830

КЛИГУНЕНКО Е.Н., ЯРОВЕНКО В.В.

ВЛИЯНИЕ УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИИ КРОВИ НА МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ

Цель – оценить влияние ультрафильтрации крови при проведении искусственного кровообращения (ИК) с первичным заполнением контура АИК раствором гидроксиэтилкрахмала 130/0,4 на маркеры системного воспалительного ответа у взрослых пациентов. **Материалы и методы.** В исследование включено 56 больных с кардиальной патологией, которым проводили операции на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК). Пациенты были разделены на две группы. В обеих группах для поддержки онкотического давления крови в контуре АИК использовали первичное заполнение его раствором 6% гидроксиэтилкрахмала 130/0,4. Пациентам второй группы в фазу согревания перед окончанием ИК дополнительно выполняли ультрафильтрацию.

Результаты: установлено, что ультрафильтрация способствует удалению из циркуляции провоспалительных цитокинов и обеспечивает рост противовоспалительного IL-10, что уменьшает количество осложнений и длительность лечения.

Ключевые слова: искусственное кровообращение, системный воспалительный ответ, цитокины, гидроксиэтилкрахмал 130/0,4, ультрафильтрация.

KLIGUNENKO E.N., YAROVENKO, V.V.

THE EFFECT OF BLOOD ULTRAFILTRATION DURING CARDIOPULMONARY BYPASS AT THE MARKERS OF INFLAMMATION AFTER CARDIAC SURGERY

The aim of this study – to evaluate the effect of blood ultrafiltration during cardiopulmonary bypass with the primary circuit filling solution hydroxyethyl starch 130/0,4 on the markers of systemic inflammatory response in adult patients undergoing heart valve replacement.

Material and methods. The study included 56 patients with cardiac pathology, who underwent heart surgery with cardiopulmonary bypass. Patients were divided into two groups. In both groups to support blood oncotic pressure used in the primary circuit filling it with a solution of 6% HES 130/0,4. Patients of the second group before the end of cardiopulmonary bypass was performed ultrafiltration. **Results.** Established that ultrafiltration removes from the circulation of pro-inflammatory cytokines and increases the level of anti-inflammatory IL10. It reduces the number and duration of treatment complications.

Keywords: cardiopulmonary bypass, systemic inflammatory response, cytokines, hydroxyethyl starch 130/0,4, ultrafiltration.